



DOKTORAVHANDLINGER

Genanalyse av brystkreft

K Laake

Pasienter med ataxia telangiectasia

Epidemiologiske studier har vist en økt risiko (2 – 8,5) for brystkreft blant slektninger (heterozygote) av pasienter med ataxia telangiectasia. Man har antatt at friske bærere av ataxia telangiectasia i normalbefolkningen kan utgjøre 5 – 20 % av brystkrefttilfellene ut fra disse studiene.

Ataxia telangiectasia (AT) er en sjelden recessivt arvelig sykdom med frekvens i befolkningen på en av 50 000 – 60 000. Den skyldes mutasjoner i *ATM* (ataxia telangiectasia mutated)-genet på kromosom 11. Sykdommen har et typisk progredierende nevrologisk sykdomsbilde, som gjerne starter med ataksi i 2 – 3 års alder. Barna har hyppige infeksjoner, en høy andel utvikler lymfatisk kreft, og de overlever sjelden 20-årene. Barna er svært følsomme for røntgenstråler og bestemte typer cellegift. Klinisk diagnose av sykdommen er vanskelig, spesielt i tidlig fase. Det ville derfor være svært nyttig å kunne bekrefte sykdommen på gennivå. En sikker diagnose er av stor betydning for valg av behandling hvis disse barna får kreft.

Denne avhandlingen har undersøkt mutasjoner i pasienter med ataxia telangiectasia og gjort genetiske undersøkelser av bærerstatus hos brystkreftpasienter.

Nordiske pasienter med ataxia telangiectasia er analysert for mutasjoner i *ATM*-genet. Det ble funnet sykdomsfremkallende genforandringer hos 82 % av 41 nordiske pasienter fra Danmark, Finland, Norge og Sverige. I Norge viste det seg at 57 % av mutasjonene var av samme type. Slektstavlen til flere av familiene kan føres tilbake til ca. 1495 i Rendalen, Hedmark. Disse resultatene åpner for gentesting av pasienter med ataxia telangiectasia til diagnostisk bruk og muliggjør fosterdiagnostikk i familiene.

Et høyt antall brysttumorer er analysert for tap av heterozygositet (LOH) i området rundt *ATM*-genet (kromosombånd 11q23.1) og for bærerstatus av norske *ATM*-mutasjoner. LOH-analysene ble korrelert til klinisk informasjon og overlevelseshdata. Analysene viser at det svært sannsynlig er lokalisert et genområde som normalt hemmer utvikling og progrediering av brystkreft. Området er 3 Mb stort og inneholder flere gener, blant annet *ATM*-genet. Analyser av bærerstatus for norske *ATM*-mutasjoner hos brystkreftpasienter kunne ikke bekrefte en økt frekvens av bærere blant brystkreftpasienter. Studien hadde styrke til å detektere en 4,6 ganger økt risiko i alle aldersgrupper eller en ni ganger økt risiko i aldersgruppen under 55 år. Man kan ikke konkludere med at *ATM*-genet er viktig i utviklingen av brystkreft ut fra disse resultatene. Videre undersøkelser er nødvendig for å belyse dette spørsmålet.

Avhandlingens tittel

The ataxia telangiectasia gene and breast cancer

Utgår fra

